

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) Veröffentlichungsnummer: **0 569 753 A2**

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 93106616.1

(51) Int. Cl.⁵: **G01N 33/543, G01N 35/00**

(22) Anmeldetag: 23.04.93

(30) Priorität: 14.05.92 DE 4215932

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
18.11.93 Patentblatt 93/46

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT CH DE ES FR GB LI NL

(71) Anmelder: **DOVERTON LTD.**
Innovation Centre,
University College
Dublin 4(IE)

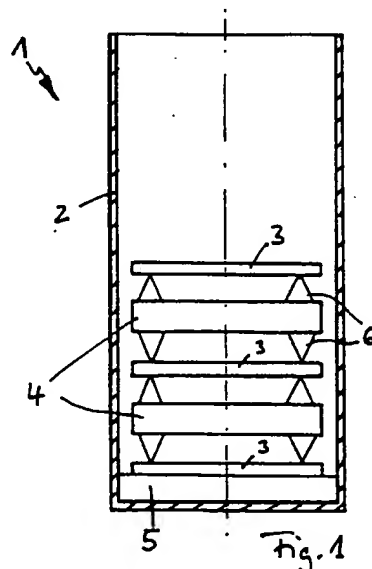
(72) Erfinder: **Westhall Speight, John**
3, Frlarsland Avenue
Dublin 14(IE)

(74) Vertreter: **Patentanwälte Meinke, Dabringhaus
und Partner**
Postfach 10 46 45
D-44046 Dortmund (DE)

(54) **Einrichtung zur Aufnahme, Lagerung und Dispensierung von Scheiben mit daran gebundenen biologisch aktiven Substanzen.**

(57) Mit einer Einrichtung zur Aufnahme, Lagerung und Dispensierung von Scheiben mit daran gebundenen biologisch aktiven Substanzen, soll eine Lösung geschaffen werden, mit der eine Automatisierung der Verteilung und Positionierung derartiger Trägerscheiben ermöglicht wird.

Dies wird durch ein rohrförmiges Aufnahmeelement (2) erreicht, in dem alternierend übereinander eine Mehrzahl von Scheiben (3) und Abstandhaltern (4) angeordnet sind.



EP 0 569 753 A2

Die Erfindung betrifft eine Einrichtung zur Aufnahme, Lagerung und Dispensierung von Scheiben mit daran gebundenen biologisch aktiven Substanzen, vornehmlich Antigene und/oder Antikörper und/oder pharmakologisch wirksamen Substanzen oder dgl., sowie ein Verfahren zum Bestücken von Probenröhrchen, Mikrotiterplatten, -riegeln oder dgl. mit derartigen Scheiben in einer automatischen Pipettiereinrichtung mit wenigstens einer vorgenannten Einrichtung und eine Pipettiereinrichtung zur Durchführung des Verfahrens mit wenigstens einem automatisch steuerbaren, verfahrbaren Saugkopf mit Saugspitze.

Bei immunologischen Untersuchungen mit Antigenen und/oder Antikörpern, die eine Enzym- und/oder Fluoreszenz- und/oder Radioisotopen- und/oder Chemilumineszenzmarkierung aufweisen, verwendet man gewöhnlich immobilisierte Antigene und/oder Antikörper oder andere biologische Substanzen, die auf einem in ein Probenröhrchen oder dgl. einzuführenden Gegenstand gebunden sind. Insbesondere bei Reihenanalysen ist es üblich, kleine Probenröhrchen zu verwenden, die becherförmig ausgebildet sind und meist zu mehreren in einer Reihe oder einer Fläche miteinander verbunden sind. In diese Probenröhrchen wird bekanntermaßen eine den Boden bedeckende Scheibe aus Papier, Kunststoff oder einem anderen aktivierbaren Träger eingelegt, an welcher das Antigen oder der Antikörper gebunden ist. Nach dem manuellen Einführen der Scheibe in das Probenröhrchen wird die Probenflüssigkeit in das Probenröhrchen eingefüllt, worauf dann in mehreren Stufen nacheinander gewaschen und mit weiteren Reagenzien behandelt wird, um am Ende mit Hilfe der Radio-, Enzym-, Fluoreszenz- oder Chemilumineszenzmarkierung eine qualitative oder quantitative Bestimmung der gesuchten Substanz in der Probenflüssigkeit durchzuführen.

Dabei werden Reagenzien und Flüssigkeiten für Zwischenwaschstufen mit Hilfe einer Pipettiereinrichtung aus dem Probenröhrchen entnommen und durch eine andere Flüssigkeit ersetzt, wozu vollautomatisch Pipettiereinrichtungen bekannt sind, die programmgesteuert die entsprechenden Probenröhrchen füllen bzw. leeren. Durch diese automatischen Pipettiereinrichtungen können derartige Reihentests beschleunigt und Fehlerquellen weitgehend ausgeschlossen werden.

Auch bei derartigen automatischen Pipettiereinrichtungen ist es derzeit jedoch notwendig, zunächst in jedes Probenröhrchen jeweils eine Scheibe mit daran gebundenem Antigen oder Antikörper oder sonstigen pharmazeutischen Aktivstoffen - wie oben ausgeführt - manuell zu positionieren. Ein besonderes Problem stellen dabei Trägerscheiben dar, die nur in Lösungen stabil sind. Durch die manuelle Verteilung und Positionierung dieser Trä-

gerscheiben sind Zeitaufwand, Kosten und Fehlerquellen bei Serienanalysen sehr hoch.

Aufgabe der Erfindung ist die Schaffung einer Lösung, mit der eine Automatisierung der Verteilung und Positionierung derartiger Trägerscheiben ermöglicht wird.

Diese Aufgabe wird mit einer Einrichtung der eingangs beschriebenen Art erfindungsgemäß gelöst durch ein rohrförmiges Aufnahmeelement, in dem alternierend übereinander eine Mehrzahl von Scheiben und Abstandhaltern angeordnet sind.

Mit dieser Einrichtung ist es möglich, eine Vielzahl derartiger Trägerscheiben mit oder ohne Lösungsmittel bereitzuhalten, wobei das rohrförmige Aufnahmeelement bevorzugt als Probenröhrchen ausgebildet ist, so daß es ohne weiteres in Pipettiereinrichtungen eingesetzt werden kann. Durch entsprechende Steuerung der Pipettiereinrichtung kann dann jeweils von der Pipettiereinrichtung eine Trägerscheibe automatisch entnommen und in ein entsprechendes Aufnahmegefäß, vornehmlich ein Probenröhrchen, eingeführt werden, in dem die Trägerscheibe entsprechend von der Pipettiereinrichtung angesaugt wird. Dabei ist durch die alternierende Anordnung von Trägerscheiben und Abstandhaltern gewährleistet, daß jeweils nur eine Trägerscheibe entnommen wird, was insbesondere dann von besonderer Bedeutung ist, wenn in dem rohrförmigen Aufnahmeelement auch noch eine Flüssigkeit enthalten ist, wie z.B. ein Lösungsmittel bzw. -vermittler. In einem solchen Falle ist es nämlich nahezu unmöglich, infolge der Oberflächenspannung der Flüssigkeit reproduzierbar einzelne Scheiben automatisch zu entnehmen, falls die eigens dafür konstruierten Abstandhalter fehlen sollten. Die Pipettiereinrichtung kann mit einer derartigen Einrichtung völlig automatisch betrieben werden, so daß bei großen Analyseserien der Zeitaufwand, die Kosten und die Fehlerquellen stark reduziert werden.

In vorteilhafter Ausgestaltung der Erfindung ist vorgesehen, daß der Abstandhalter scheibenförmig ausgebildet und mit beidseitigen kegelförmigen Erhebungen versehen ist, wobei der Abstandhalter bevorzugt aus chemisch inertem Material besteht. Die Trägerscheibe liegt dann nur punktuell auf dem Abstandhalter auf, so daß ein einfaches und fehlerfreies Entnehmen durch Absaugen mittels der Pipettiereinrichtung möglich ist. Besteht der Abstandhalter aus chemisch inertem Material, so ist gewährleistet, daß dieser auch bei Einsatz von Lösungsmitteln bzw. -vermittlern oder durch den Kontakt mit den Trägerscheiben beständig bleibt und somit auch keine verändernden Einflüsse auf die an der Scheibe gebundenen Komponenten erfolgt.

Werden Trägerscheiben eingesetzt, die nur in Lösungsmitteln beständig sind, so ist erfindungsgemäß vorgesehen, daß das rohrförmige Aufnahme-

element zusätzlich mit einem Lösungsmittel bzw. -vermittler gefüllt ist. Die erfindungsgemäße Einrichtung eignet sich somit für unterschiedliche Träger, ohne daß die Einrichtung als solche geändert werden muß.

Besonders vorteilhaft ist es, wenn die Scheiben mit einer im wesentlichen mittigen Ausnehmung versehen sind. Durch diese Ausbildung wird eine fehlerfreie Entnahme mittels der Pipettiereinrichtung noch besser gewährleistet, da aufgrund der sich einstellenden Druckverhältnisse am Saugkopf automatisch besser erkannt und gleichzeitig überwacht werden kann, ob eine Trägerscheibe oder ein Abstandhalter entnommen wird. Darüber hinaus wird gleichzeitig durch die Ausnehmung in der Scheibe vermieden, daß diese bei der nachfolgenden Untersuchung von Proben nicht zusammen mit der Probenlösung von der mit einer kleineren Saugspitze ausgerüsteten Pipettiereinrichtung angesaugt wird, so daß Fehlerquellen vermieden werden. Darüber hinaus läßt sich dann eine photometrische Bestimmung des Farbstoffgehaltes der jeweiligen Probe in dem betreffenden Probenröhrchen selbst unmittelbar ohne Entfernung der Scheibe und ohne Überführung der Lösung aus dem Probenröhrchen in eine Küvette durchführen, da der Meßstrahl des Photometers durch die Ausnehmung hindurchtreten kann.

Zur Lösung der eingangs gestellten Aufgabe sieht die Erfindung auch ein Verfahren zum Bestücken von Probenröhrchen, Mikrotiterplatten oder -riegeln bzw. anderen Gefäßen mit Scheiben mit daran gebundenem Antigen oder Antikörper bzw. sonstigen biologisch aktiven Substanzen oder dgl. in einer automatischen Pipettiereinrichtung mit wenigstens einer vorbeschriebenen Einrichtung vor, das sich dadurch auszeichnet, daß vollautomatisch von der Pipettiereinrichtung aus dem rohrförmigen Aufnahmeelement jeweils eine Scheibe durch Ansaugen entnommen und anschließend in ein Probenröhrchen o.ä. abgelegt wird, und daß dann der im rohrförmigen Aufnahmeelement obenliegende Abstandhalter durch Ansaugen von der Pipettiereinrichtung entnommen und abgelegt wird.

Mit diesem Verfahren läßt sich eine vollautomatische Bestückung derartiger Probenröhrchen o.ä. in einer Pipettiereinrichtung erreichen, so daß insbesondere bei großen Serienanalysen der Zeitaufwand, Kosten und Fehlerquellen stark reduziert werden können. Die automatische Entnahme und Verteilung der einzelnen Trägerscheiben wird dabei von der Pipettiereinrichtung vorgenommen, die durch entsprechende Programmierung gesteuert wird.

Zum Sammeln der Abstandhalter sieht die Erfindung vor, daß der im rohrförmigen Aufnahmeelement obenliegende Abstandhalter durch Ansaugen entnommen und separat insbesondere in einem

Sammelgefäß abgelegt wird.

Zur Durchführung dieses Verfahrens sieht die Erfindung auch eine Pipettiereinrichtung mit wenigstens einem automatisch steuerbaren, verfahrbaren Saugkopf mit Saugspitze vor, die dadurch gekennzeichnet ist, daß zum Entnehmen der Scheiben bzw. Abstandhalter der Saugkopf mit einer zusätzlichen Saugspitze versehen ist.

Durch diese Ausführung und erfindungsgemäße Weiterentwicklung bekannter Pipettiereinrichtungen läßt sich eine zuverlässige Entnahme der Trägerscheiben bzw. Abstandhalter gewährleisten, wobei selbstverständlich die betreffende Saugspitze eine größere Ansaugfläche aufweist als die Saugspitze zum Absaugen bzw. Einleiten der betreffenden Probenflüssigkeit aus bzw. in ein Probenröhrchen. Durch entsprechende Steuerung der Pipettiereinrichtung ist dabei gewährleistet, daß zur Bestückung der Probenröhrchen o.ä. mit den Trägerscheiben die geeignete Saugspitze Verwendung findet.

In vorteilhafter Ausgestaltung ist vorgesehen, daß die Saugspitzen nebeneinander oder revolverkopfförmig am Saugkopf angeordnet sind. Es ist dann nicht erforderlich, eine bekannte Pipettiereinrichtung wesentlich zu verändern, vielmehr ist lediglich eine entsprechende Modifizierung des Saugkopfes erforderlich.

Die Erfindung ist nachstehend anhand der Zeichnung beispielsweise näher erläutert. Diese zeigt in

- Fig. 1 teilweise im Schnitt eine erfindungsgemäße Einrichtung zur Aufnahme und Lagerung von Trägerscheiben,
- Fig. 2 eine Aufsicht auf einen Abstandhalter und in
- Fig. 3 in stark vereinfachter Darstellung in Seitenansicht eine erfindungsgemäße Pipettiereinrichtung.

Eine erfindungsgemäße Einrichtung zur Aufnahme und Lagerung von Scheiben mit daran gebundenem Antigen oder Antikörper bzw. anderen chemisch gebundenen pharmazeutischen oder biologischen Aktivstoffen - wie zuvor ausgeführt - für Probenröhrchen o.ä. ist in der Zeichnung allgemein mit 1 bezeichnet. Die Einrichtung weist ein rohrförmiges Aufnahmeelement 2 auf, das bevorzugt die Form eines derartigen Probenröhrchens hat und verschließbar ist, was in der Zeichnung nicht im einzelnen dargestellt ist. Das rohrförmige Aufnahmeelement 2 besteht bevorzugt aus transparentem Kunststoff.

Im rohrförmigen Aufnahmeelement 2 sind alternierend Trägerscheiben 3 und Abstandhalter 4 angeordnet, wobei die unterste Trägerscheibe 3 bevorzugt auf einem Schwamm 5 an der Bodenfläche des rohrförmigen Aufnahmeelementes 2 angeordnet ist. Die Abstandhalter 4 sind ebenfalls schei-

benförmig ausgebildet (Fig. 2) und mit beidseitigen kegelförmigen Erhebungen 6 versehen. Dabei bestehen die Abstandhalter bevorzugt aus chemisch inertem Material.

Werden Trägerscheiben 3 eingesetzt, die nur in Lösungen stabil sind, ist das rohrförmige Aufnahmeelement 2 bevorzugt mit Lösungsmittel aufgefüllt. Durch die alternierende Anordnung von Abstandhaltern 4 und Trägerscheiben 3 sowie durch die Ausbildung der Abstandhalter 4 ist gewährleistet, daß die Trägerscheiben 3 getrennt voneinander angeordnet sind und insbesondere auch nicht an den Abstandhaltern 4 anhaften können, so daß zuverlässig sichergestellt ist, daß durch Absaugen mittels einer Pipettiereinrichtung jeweils nur eine Trägerscheibe 3 aus der Einrichtung 1 entnommen wird.

Von einer erfindungsgemäßen Pipettiereinrichtung 7 sind in Fig. 3 nur die für die Erfindung wesentlichen Teile dargestellt, die übrigen Bestandteile der Einrichtung sind bekannter Stand der Technik, so daß hierauf nicht im einzelnen eingegangen wird.

Die Pipettiereinrichtung 7 weist zunächst eine Aufnahmefläche 8 für Probenröhrchen o.ä. auf, die bevorzugt in Mikrotiterplatten bzw. -riegelanordnungen miteinander verbunden sind. Diese Probenröhrchen sind mit 9 bezeichnet. Darüber hinaus weist die Pipettiereinrichtung 7 einen Führungsrahmen 10 auf, in dem vollautomatisch gesteuert ein Saugkopf 11 verfahrbar angeordnet ist, wobei der Saugkopf 11 in alle drei Raumrichtungen bewegbar ist. Der Saugkopf 11 ist mit zwei Saugspitzen 12,13 ausgerüstet, denen entsprechende Saugleitungen 14,15 zugeordnet sind. Diese Saugspitzen 12,13 sind, wie dargestellt, nebeneinander angeordnet, sie können aber auch revolverkopfförmig angeordnet sein. Mit der dargestellten Anordnung kann die Saugspitze 12 bzw. 13 automatisch in den Saugkopf 11 verfahren werden, derart, daß jeweils nur eine Saugspitze 12 oder 13 zum Einsatz kommt.

Auf der Aufnahmefläche 8 sind darüber hinaus erfindungsgemäße Einrichtungen 1 angeordnet, die bevorzugt dieselbe Größe aufweisen, wie die Probenröhrchen 9. Ferner sind darüber hinaus auch noch Behälter mit der zu untersuchenden Probe, z.B. Röhrchen 16, vorgesehen sowie ein Sammelgefäß 17, das zum Sammeln der Abstandhalter dient.

Der Verfahrensablauf zur Bestückung der Probenröhrchen 9 mit Trägerscheiben 4 ist der folgende:

Die Pipettiereinrichtung 7 entnimmt vollautomatisch rechnergesteuert aus den jeweiligen Aufnahmeelementen 1 jeweils eine Trägerscheibe 4 durch Ansaugen und legt diese anschließend in ein Probenröhrchen 9 o.ä. ab. Dabei wird zu diesem Trans-

portvorgang die Dosierspitze 13 eingesetzt, die einen größeren Saugquerschnitt als die Dosierspitze 12 aufweist, derart, daß eine zuverlässige Entnahme der Trägerscheiben gewährleistet ist.

Anschließend wird aus dem betreffenden rohrförmigen Aufnahmeelement 1 der darunter angeordnete, dann obenaufliegende Abstandhalter 3 durch Absaugen entnommen und anschließend abgelegt, und zwar bevorzugt in das Sammelgefäß 17. Wenn die Trägerscheibe 3 aus partiell luftdurchlässigem Material gefertigt ist, kann gleichzeitig durch die unterschiedlichen Druckverhältnisse beim Absaugen in der Dosierspitze 11 überwacht werden, ob jeweils, wie gewünscht, eine Trägerscheibe 3 oder ein Abstandhalter 4 entnommen wird.

Nach der vollständigen Bestückung sämtlicher Probenröhrchen 9 mit Trägerscheiben 3 kann der eigentliche Arbeitsablauf in der Pipettiereinrichtung erfolgen, was für sich betrachtet bekannt ist, so daß hierauf nicht im einzelnen eingegangen wird. Dazu wird dann automatisch die Dosierspitze 12 verwendet, die Dosierspitze 13 ist dann außer Funktion.

Natürlich ist die Erfindung nicht auf die in der Zeichnung dargestellten Ausführungsbeispiele beschränkt. Weitere Ausgestaltungen der Erfindungen sind möglich, ohne den Grundgedanken zu verlassen. So kann insbesondere der Abstandhalter 4 der erfindungsgemäßen Einrichtung 1 anders ausgebildet sein, auch die Pipettiereinrichtung 7 kann eine andere Ausgestaltung aufweisen, wobei allerdings eine zuverlässige, fehlerfreie automatische Entnahme der Trägerscheiben 3 aus den Aufnahmeelementen 1 gewährleistet sein muß.

Patentansprüche

1. Einrichtung zur Aufnahme, Lagerung und Dispensierung von Scheiben mit daran gebundenen biologisch aktiven Substanzen, gekennzeichnet durch ein rohrförmiges Aufnahmeelement (2), in dem alternierend übereinander eine Mehrzahl von Scheiben (3) und Abstandhaltern (4) angeordnet sind.
2. Einrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Abstandhalter (4) scheibenförmig ausgebildet und mit beidseitigen kegelförmigen Erhebungen (6) versehen ist.
3. Einrichtung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Abstandhalter (4) aus chemisch inertem Material besteht.

4. Einrichtung nach Anspruch 1 oder einem der folgenden,
dadurch gekennzeichnet,
daß das rohrförmige Aufnahmeelement (2) zusätzlich mit einem Lösungsmittel gefüllt ist. 5

5. Einrichtung nach Anspruch 1 oder einem der folgenden,
dadurch gekennzeichnet,
daß die Scheiben (3) mit einer im wesentlichen mittigen Ausnehmung versehen sind. 10

6. Verfahren zum Bestücken von Probenröhrchen, Mikrotiterplatte oder -riegeln bzw. anderen Gefäßen mit Scheiben mit daran gebundenen biologisch aktiven Substanzen in einer automatischen Pipettiereinrichtung mit wenigstens einer Einrichtung nach Anspruch 1 oder einem der folgenden, 15
dadurch gekennzeichnet, 20
daß vollautomatisch von der Pipettiereinrichtung aus dem rohrförmigen Aufnahmeelement jeweils eine Scheibe durch Ansaugen entnommen und anschließend in ein Probenröhrchen abgelegt wird, und daß dann der im rohrförmigen Aufnahmeelement oberliegende Abstandhalter durch Ansaugen von der Pipettiereinrichtung entnommen und abgelegt wird. 25

7. Verfahren nach Anspruch 6, 30
dadurch gekennzeichnet,
daß der im rohrförmigen Aufnahmeelement oberliegende Abstandhalter durch Ansaugen entnommen und separat insbesondere in einem Sammelgefäß abgelegt wird. 35

8. Pipettiereinrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach Anspruch 6 oder 7 mit wenigstens einem automatisch steuerbaren, verfahrbaren Saugkopf mit Saugspitze, 40
dadurch gekennzeichnet,
daß zum Entnehmen der Scheiben (3) bzw. Abstandhalter (4) der Saugkopf (11) mit einer zusätzlichen Saugspitze (13) versehen ist. 45

9. Pipettiereinrichtung nach Anspruch 8,
dadurch gekennzeichnet,
daß die Saugspitzen (12,13) nebeneinander oder revolverkopffartig am Saugkopf (11) angeordnet sind. 50

55

